Tome 64, nº 45. — Décembre 1957

Contribution à l'étude de la surrénalectomie du cobaye

par

E. CHAROLLAIS, O. LIBERT, M. PERRET et D. ROSENBUSCH-WEIHS

Travail effectué à la Station de Zoologie expérimentale de l'Université de Genève, sous la direction de Mlle Kitty Ponse, Professeur à la Faculté des Sciences [1].

En confirmation du travail préliminaire de TAILLARD et VEYRAT (1947), dans le laboratoire du professeur E. GUYÉNOT, Mlle PONSE a montré (1955), sur un nombre suffisant d'animaux, et sans traitement substitutif hormonal, que la surrénale n'est pas indispensable pour viriliser les femelles de Rat par les chorio-gonadotropines et que l'hypophyse l'est encore moins.

C'est pour confirmer ces résultats sur le Cobaye que Mlle PONSE nous a demandé d'étudier les conditions de la surrénalectomie chez cet animal. Nous sommes heureux de lui dédier ces essais préliminaires à l'occasion de son soixantième anniversaire.

D. HODLER a, pour la première fois, à notre connaissance, réalisé, dans le laboratoire du professeur E. GUYÉNOT, la surrénalectomie du Cobaye (1937). Puis, SCHACHTER et BEBEE (1939) décrivent la technique de base, modifiée ensuite par divers auteurs: ROBINSON (1941), BRUZZONE et coll. (1946), KAHLSON et coll. (1953), MORRISON (1954), GOOD et coll. (1956). Dans la plupart des cas, l'opération était faite en vue de tester des substances à activité corticale, et le temps de survie après l'opération a servi

[1] Avec l'aide financière du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique.

le plus souvent de base à cette étude. La survie moyenne obtenue par les différents auteurs est de 4 à 6 jours sans traitement spécial. Cette survie est trop courte pour permettre l'action virilisante (K. Ponse et D. Rosenbusch-Weihs: traitement de 21 jours): le but de cette étude préliminaire était donc de trouver une méthode permettant une survie prolongée et ne risquant pas de compromettre les résultats des dosages des différentes fractions métaboliques (glycuro-conjugués et 17-cétostéroïdes) que nous nous proposions de mesurer pour connaître leurs variations après surrénalectomie.

Matériel et méthodes.

Nous avons opéré en tout 28 Cobayes: 9 mâles; 14 femelles entières; 5 femelles castrées.

Le poids des animaux à la première opération a varié ainsi:

mâles	de 230 à 400 g (moyenne = 320 g)
femelles entières . .	de 360 à 580 g (moyenne = 466 g)
femelles castrées . .	de 290 à 515 g (moyenne = 410 g)

La période comprise entre les 2 opérations a varié de 21 à 41 jours, sauf dans 1 cas où il a atteint 130 jours. Au moment de la deuxième opération les poids étaient devenus:

mâles	de 405 à 565 g (moyenne = 470 g)
femelles entières . .	de 450 à 660 g (moyenne = 546 g)
femelles castrées . .	de 425 à 665 g (moyenne = 535 g)

Quatre mâles non opérés ont servi de témoins pour les dosages de 17-cétostéroïdes.

Technique opératoire.

Les animaux sont mis à jeun pendant 4 à 5 heures avant l'opération. Ils sont anesthésiés à l'éther. Nous avons le plus souvent opéré d'abord le côté droit des animaux. Cependant, dans 2 cas (femelles castrées), les surrénales gauches ont été prélevées en premier lieu, ce qui semble intéressant pour l'étude de l'hypertrophie compensatrice de la surrénale restée en place, comme nous le verrons plus loin.

Ablation de la surrénale droite.

L'animal est rasé sur tout le flanc droit, dorsalement jusqu'à la colonne vertébrale. On pratique ensuite l'ouverture cutanée sur l'avant-dernière côte flottante, sur une longueur de 4 cm environ, à partir de la musculature dorsale. L'ouverture musculaire est alors effectuée exactement sur la côte repérée: on dissèque la côte en coupant le premier plan musculaire, tout en maintenant en place le péritoine. On coupe la côte le plus dorsalement possible, en écrasant le moignon avec une pince hémostatique. On ouvre alors le péritoine, en introduisant à mesure dans l'abdomen un paquet de coton entouré de gaze et trempé dans du Bradosol, de façon à repousser l'intestin en bas à droite et le foie en haut. A partir de ce moment, le rein et la surrénale sont parfaitement isolés des autres organes et ne sont jamais touchés avec des instruments mais uniquement avec des allumettes garnies de coton et humectée de Bradosol, grâce auxquelles l'opérateur et son aide repoussent le rein et la surrénale pour bien dégager le champ de vision.

L'opérateur détache alors la surrénale du rein, sur le devant, en dilacérant d'abord à la pince fine la graisse comprise entre les 2 organes, puis en déchirant avec l'allumette entourée de coton les toiles conjonctives qui retiennent la surrénale au muscle dorsal, au diaphragme et au foie. On atteint ainsi, en allant de proche en proche dans le sens des aiguilles d'une montre, la veine surrénalienne, qui est très courte et devra être coupée, autant que possible en dernier lieu. On dégage la surrénale de la veine cave, avec un petit crochet coupant, en dilacérant, par fractions de millimètre, le tissu conjonctif commun aux deux organes. Il faut absolument éviter de blesser la surrénale, ce qui entraîne à coup sûr des régénérats. On opère la suture en deux plans.

Ablation de la surrénale gauche.

L'opération est identique (y compris l'ablation de la côte), mais la glande n'est pas fixée sur la veine cave et la veine surrénalienne est en général assez longue pour pouvoir être pincée. Il est nécessaire d'éviter toute hémorragie importante et d'opérer vite, les animaux supportant beaucoup moins bien l'anesthésie et les hémorragies à la deuxième opération.

Nourriture des animaux et soins post-opératoires.

Les animaux sont nourris, dès la première opération, avec du son salé (10% de NaCl) et vitaminé (2 g d'acide ascorbique par kg de son). On ajoute à cette nourriture, suivant la saison, de l'herbe fraîche ou des betteraves et du foin.

Dès la deuxième opération, on pratique une injection sous-cutanée par jour de sérum physiologique (2 cc) et de glucose (1 cc à 10%). Trois femelles ont été de plus traitées par la cortisone à la dose de 2 mg par jour (Kahlson et coll.: 2,5 mg par jour); 3 femelles et 2 mâles ont reçu 10 gammas par jour d'aldostérone; [1] quatre femelles ont été traitées par 40 UI de gonadotropines chorioniques par jour [2].

Résultats biologiques.

Survie.

Sur les 9 mâles, 8 ont survécu à la première opération, 6 à la seconde. Sur les 14 femelles, 10 ont survécu à la première opération, 9 à la seconde. Toutes les femelles castrées ont survécu à la deuxième opération. Sur les 20 animaux ayant survécu à la deuxième opération, 4 ont présenté des surrénales accessoires ou des reliquats.

Le temps de survie des animaux opérés totalement et non traités est de 2 à 13 jours (moyenne = 7 jours). Deux femelles n'ont subi qu'un traitement gonadotrope, sans traitement substitutif surrénalien; elles ont survécu légèrement plus longtemps que la moyenne des non traités (9 jours et 11 jours). Mais ce temps de survie n'était pas assez long pour permettre le traitement gonadotrope complet.

La cortisone (2 mg par jour) permet une bonne survie, les animaux ayant été chloroformés 21, 24 et 28 jours après la première opération.

Avec l'aldostérone (10 gammas par jour), 2 animaux sont morts dans les limites de survie des non traités; les 3 autres ont survécu aussi longtemps qu'avec la cortisone.

---

[1] Nous remercions vivement Mlle L. Huis in't Veld, d'Amsterdam, qui a bien voulu mettre à notre disposition l'aldostérone qui lui avait été fournie par la maison Ciba, de Bâle.

[2] Nous remercions également le représentant de la maison Léo à Bâle (Serumwerk), qui nous a fourni gracieusement tout le Physex nécessaire à nos expériences.

Courbes de poids.

La chute de poids est immédiate et impressionnante lorsque la surrénalectomie est totale. L'animal recommence au contraire à prendre normalement du poids au bout de quelques jours lors de la présence de reliquats ou de surrénales accessoires (ex.: P 27, fig. 1). Dans le cas du traitement gonadotrope sans corticostéroïdes (P 52, fig. 1), la chute de poids est moins régulière que sans aucun traitement (ex.: mâle 1, fig. 1).

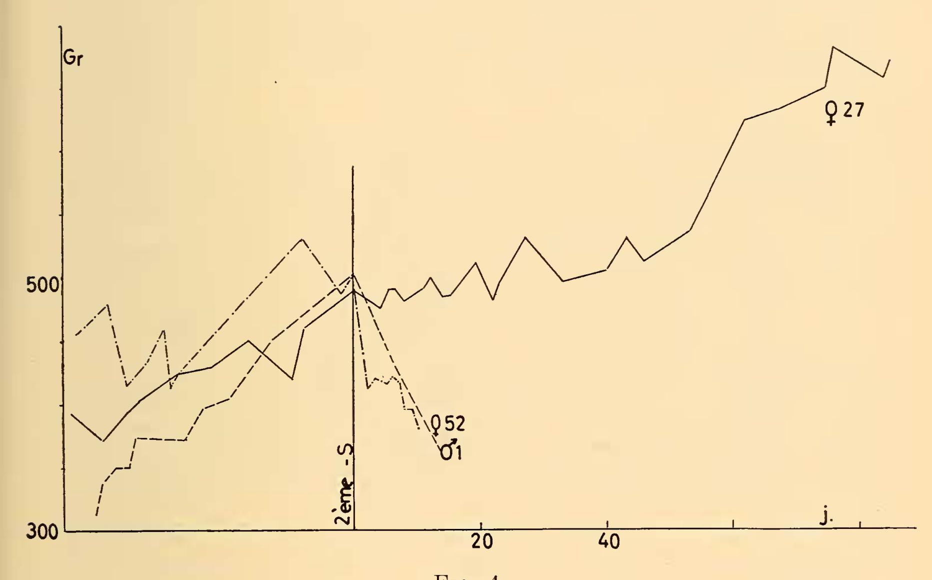


Fig. 1

Comparaison entre les courbes de poids de 3 Cobayes surrénalectomisés.
P 27 = surrénales accessoires
♂ 1 = surrénalectomie totale sans traitement
P 52 = surrénalectomie totale sans traitement cortical, mais avec traitement gonadotrope.

Seule, l'aldostérone est capable d'éviter la chute de poids consécutive à la surrénalectomie totale (ex.: mâle 8, fig. 2). Avec la cortisone, au contraire, si le temps de survie est également prolongé, la chute de poids continue cependant sans interruption jusqu'à ce que l'animal soit sacrifié (P 64). Cette chute est nettement freinée si l'animal subit un traitement gonadotrope en plus de la cortisone (P 68, fig. 2).

Hypertrophie compensatrice.

Pour évaluer la différence normale entre les 2 surrénales, nous avons fait le calcul suivant: en donnant la valeur 100 au poids de la surrénale droite, la moyenne calculée pour 8 cobayes non surrénalectomisés est de 128 ± 12 pour la surrénale gauche. Ce chiffre devient 215 pour 8 jeunes mâles surrénalectomisés et 163 pour 12 femelles un peu plus âgées.

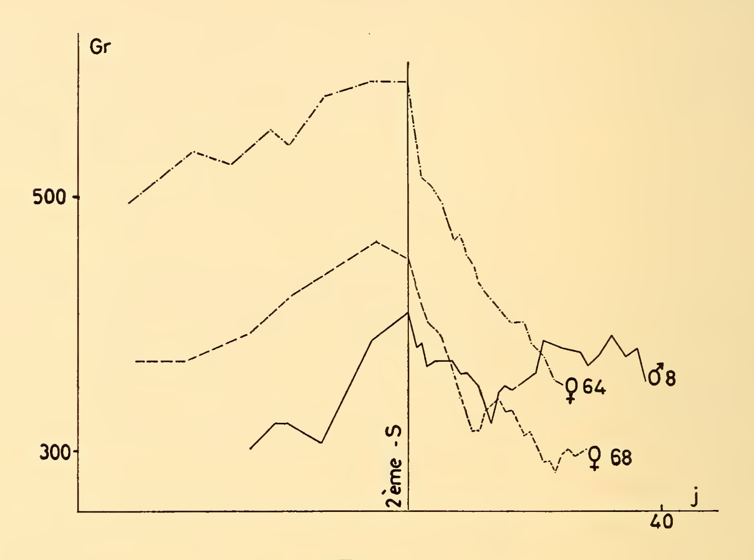


Fig. 2

Comparaison entre les courbes de poids de 3 Cobayes surrénalectomisés puis traités:

♂ 8 par l'aldostérone
P 64 par la cortisone
P 68 par cortisone + Physex

Dans les deux cas où la surrénalectomie gauche a été faite la première, le poids absolu des surrénales droites prélevées à la deuxième opération est plus du double de celui des surrénales droites d'animaux de même âge (293 mg contre 141 mg).

Virilisation.

Pour l'étude de la virilisation par 40 UI de Physex par jour, nous avons observé 9 femelles surrénalectomisées, en 3 groupes:

a) 3 femelles sans traitement cortical;

b) 3 femelles traitées par la cortisone (2 mg par jour);

c) 3 femelles traitées par l'aldostérone (10 gammas par jour).

Dans chaque groupe, l'une des femelles servait de témoin, les 2 autres recevaient le traitement gonadotrope. Les témoins n'ont jamais présenté de virilisation.

a) Des 2 femelles traitées au Physex, sans traitement cortical, l'une seulement (P 52) a survécu suffisamment pour que l'on ait pu observer un début de virilisation, commençant à la 8e injection et encore faible au moment de la mort de l'animal, après la 11e injection.

b) Des 3 femelles traitées à la cortisone, le témoin (P 64) n'a présenté aucun signe de virilisation après 24 injections de cortisone (dose totale = 48 mg). Les 2 femelles traitées au Physex, au contraire, ont présenté une virilisation très forte et très précoce (P 68, après la 4e injection; P 69, après la 6e injection), le traitement ayant pu être prolongé 20 jours dans les deux cas.

c) Il en est à peu près de même pour les femelles traitées à l'aldostérone. Cependant, l'une seulement des 2 femelles ayant reçu du Physex a survécu assez longtemps pour recevoir les 20 injections (P 109). Elle a présenté une forte masculinisation, apparaissant après la 8e injection. Le témoin (P 89) n'a présenté aucune virilisation.

Résultats biochimiques.

GBS.

Nous avons groupé dans un graphique (fig. 3) les résultats des mesures faites avec notre méthode (1955, 1957), chez les femelles, avant et après la seconde surrénalectomie. La première mesure a été effectuée, soit après castration, soit au minimum du cycle chez les femelles entières. La seconde mesure correspond à un temps de survie de 2 à 5 jours après la 2e opération.

On observe toujours une chute importante de ces métabolites urinaires après la surrénalectomie totale, chute allant de 36% à 65% du taux initial. Cette chute correspond donc à l'élimination

des stéroïdes surrénaliens. Cependant, le taux observé après surrénalectomie n'est pas nul, même chez les castrées, ce qui indiquerait la présence, dans la fraction des glycuro-conjugués urinaires mesurés par notre méthode, de substances non dérivées des stéroïdes. Mais il faut noter que les femelles castrées observées avaient été nourries avec l'aliment spécial du Moulin de la Pallanterie, et présentaient de ce fait une élimination particulièrement élevée des GBS (K. Ponse et D. Rosenbusch, 1957).

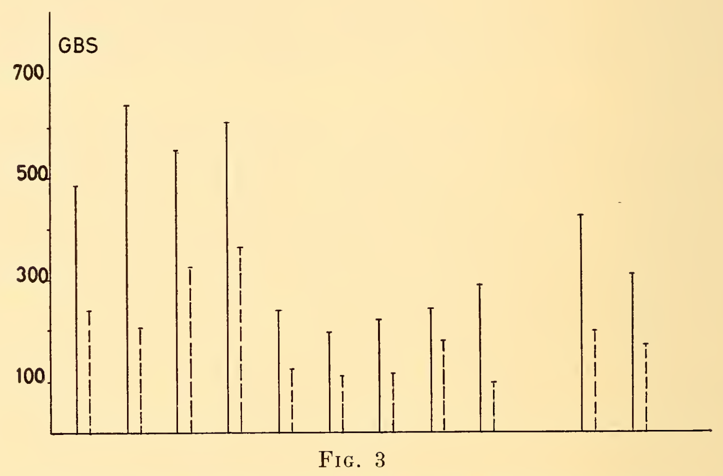


Fig. 3

Elimination des GBS avant et après surrénalectomie totale.
Trait plein: avant la 2e opération; trait pointillé: 2 à 5 jours après la 2e opération.

Le rapport défini précédemment (1955, 1957) tombe très bas après surrénalectomie totale, plus bas encore qu'après hypophysectomie, puisque la moyenne des rapports minima observés après des temps variant de 3 à 26 jours est de 0,26 (7 femelles) en l'absence de traitement gonadotrope. (Phase lutéinique = 2,19; phase folliculaire = 0,77; minimum après hypophysectomie = 0,38 en moyenne).

Dosage des 17-cétostéroïdes neutres (17 CS).

A. *Méthode.* — Nous avons utilisé les techniques de fractionnement et de dosage précédemment décrites (Charollais 1955,

Charollais, Ponse et Jayle 1957). De plus, nous avons effectué la chromatographie sur papier selon le système de Savard (1953). Le papier à chromatographier (Whatman n° 1) est imprégné de propylène-glycol (propylèneglycol: méthanol 1: 1); la phase mobile est constituée par de l'éther de pétrole (P.E. = 80-110°). Les chromatogrammes sont révélés par immersion dans de la potasse alcoolique (3 N dans l'éthanol) puis dans du métadinitrobenzène (2% dans l'éthanol).

Les résultats que nous fournissons ici sont partiels; nous ne pouvons pas en présenter le détail sans craindre de fâcheuses erreurs d'interprétation. Nos observations ne sont pas encore assez nombreuses. Il est à noter que les résultats obtenus par un dosage global ne correspondent pas toujours aux valeurs observées sur les chromatogrammes. Lorsqu'il y a surestimation par un dosage global, on observe souvent une mauvaise interprétation des taches, l'estimation en étant malaisée. Toutefois, ces divergences ne sont pas toujours bien explicables et il est souvent difficile de les interpréter.

B. *Résultats.* — Chez le mâle normal, pesant de 300 à 550 g, l'élimination des 17 CS est assez variable: ces animaux sont en pleine croissance, en plein développement endocrinien. Cependant, on peut fixer les normes entre 100 et 200 gammas par 24 heures (ce dernier taux pouvant quelquefois être dépassé chez un animal particulièrement précoce). Ce même taux se retrouve 3 ou 4 semaines après l'ablation de la surrénale droite, la gauche étant devenue plus active. C'est précisément juste avant la seconde surrénalectomie que nous avons effectué les premiers dosages sur les animaux présentés ici.

Chez la femelle normale, à part une élimination cyclique des 17 CS urinaires (Charollais, Ponse, Jayle 1957), avec un maximum au moment du rut, nous observons un taux global moyen assez comparable à celui des mâles.

Si nous examinons maintenant la composition de la fraction A (ou A et B réunies, soit AB) des 17 CS, au point de vue qualitatif, nous constatons que, chez l'animal normal, mâle ou femelle, nous trouvons essentiellement des 11 oxy-17-cétostéroïdes, à savoir, dans l'ordre observé sur les chromatogrammes:

11 oxy-étiocholane 3 α 01,17 one (11 OHE) R_t[1] = 0,02-0,03
11 oxy-androstane 3 α 01,17 one (11 OHA) R_t = 0,05-0,06
11 céto-étiocholane 3 α 01,17 one (11 COE) R_t = 0,09-0,12
11 céto-androstane 3 α 01,17 one (11 COA) R_t = 0,15-0,18

On peut dire qu'approximativement la somme (11 OHE + 11 COE) constitue le 60 à 80% de la totalité des 17 CS éliminés, tandis que les 20 à 40% restant, au maximum, reviennent à la somme (11 OHA + 11 COA).

Nous négligeons volontairement une série de taches Zimmermann positives, dont la coloration n'est pas typiquement celle des 17 CS et dont nous ne connaissons pas encore la signification. Ces taches existent aussi bien chez le normal que chez le surrénalectomisé mâle ou femelle.

A l'aide des résultats précédents, nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

1° Disparition totale des 17 CS, typiquement Zimmermann positifs, après surrénalectomie (tableau 1).

Tableau 1

Cobayes mâles surrénalectomisés sans traitement.

Cobaye:	♂ 1				♂ 9		♂ 10			♂ 11		
Date:	10 VIII	18 VIII	21 VIII	23 VIII	4 VI	12 VI	29 V	26 VI	28 VI	28 V	28 VI	3 VII
Fraction A γ/24 h.												
Totale	186	44	32	33	122	20	107	—	—	138	150	—
11 OHE	15	0	0	0	50	0	45	0	0	35	—	0
11 OHA	0	0	0	0	20	0	20	0	0	25	—	0
11 COE	15	0	0	0	20	0	35	0	0	35	—	0
11 COA	0	0	0	0	10	0	10	0	0	10	—	0

Les dates de la seconde surrénalectomie sont les suivantes:
♂ 1: 14.VIII, ♂ 9: 7.VI, ♂ 10: 24.VI, ♂ 11: 1.VII.

Les résultats antérieurs correspondent à ceux d'un animal avec une ou deux surrénales.

[1] Les R_t sont déterminés par rapport à l'androstérone.

2° Persistance d'une faible quantité de 11 oxy-17 CS urinaires (spécialement 11 OHE) chez l'animal présentant un reliquat surrénalien (mâle 4, tableau 2).

TABLEAU 2

Cobaye mâle surrénalectomisé avec reliquat surrénalien (♂ 4).

Date:	11.VIII	22.VIII	28.VIII	5.IX
Fraction AB γ/24 h.				
Totale	108	56	41	58
11 OHE	15	0	10	15
11 OHA	0	0	0	0
11 COE	10	0	0	0
11 COA	10	0	0	0

Seconde surrénalectomie le 16.VIII.

3° L'aldostérone, à raison de 10 gammas par 24 heures, ne fournit ni ne provoque la formation de 17 CS urinaires après surrénalectomie (mâle 8, femelle P 89, tableau 3).

TABLEAU 3

Cobayes surrénalectomisés traités à l'aldostérone (10 γ/24 h.)
♂ 8, ♀ P 89.

Cobaye ♂ 8.

Date:	1.VI	6.VI	8.VI	15.VI	22.VI	29.VI	6.VII
Fraction AB γ/24 h.							
Totale	264	26	19	—	—	—	—
11 OHE . . .	125	0	0	0	0	traces	0
11 OHA . . .	60	traces	0	0	0	0	0
11 COE . . .	60	0	0	0	0	0	0
11 COA . . .	20	0	0	0	0	0	0

Seconde surrénalectomie le 4.VI.

Cobaye ♀ P 89.

Date:	23.V	6.VI	18.VI	25.VI	2.VII	7.VII	16.VII	23.VII
Fraction A γ/24 h.								
Totale . . .	248	191	—	—	—	—	—	—
11 OHE . .	—	130	0	0	0	0	0	0
11 OHA . .	—	0	0	0	0	0	0	0
11 COE . . .	—	25	0	0	0	0	0	0
11 COA . . .	—	25 ?	0	0	0	0	0	0

Seconde surrénalectomie le 14.VI.

4° La cortisone, au contraire, à raison de 2 mg par jour, se métabolise en partie en 11 oxy-17 CS chez le Cobaye surrénalectomisé. L'élimination journalière peut atteindre le 20% de la dose injectée. Il s'agit essentiellement de 11 OHE et de 11 COE. Les androstérones oxygénées en 11 sont en quantités extrêmement faibles (femelle P 64, tableau 4).

Tableau 4

Cobaye femelle surrénalectomisée traitée à la cortisone (2 mg./24 h.)
♀ P 64.

Date:	2.III	9.III	13.III	20.III	23.III	2.IV
Fraction A γ/24 h.						
Totale	91	72	259	274	451	314
11 OHE	45	95	135	—	300	160
11 OHA	20	0	0	—	20	15
11 COE	45	45	90	—	90	90
11 COA	20	25	45	—	45	30

Discussion et conclusions.

La survie du Cobaye après surrénalectomie n'étant pas assurée comme chez le Rat par un simple apport de sel à la nourriture, les différents auteurs ont cherché à y remédier, soit par un régime

tout à fait spécial (Clark 1941), soit par un traitement substitutif: D. Hodler (1937), Nelson (1937), Schachter et Bebee (1939) utilisaient des extraits corticaux bruts, qui prolongeaient la vie des animaux de 3 à 12 jours au maximum. Puis, l'administration de DOCA en injections (Robinson 1941, Clark 1941, Meites et coll. 1942, Clayton et coll. 1953) ou en « pellets » sous-cutanés (Bruzzone et coll. 1946), a permis une survie de plusieurs semaines. La prégnènolone est moins active (Bruzzone et Lopez 1948). Ces deux hormones étaient inutilisables pour nos expériences, leurs métabolites interférant vraisemblablement avec les 17 CS et les GBS que nous voulions doser dans les urines des animaux traités. C'est pourquoi il nous semblait particulièrement intéressant d'employer l'aldostérone, dont la très forte activité permet la survie à des doses si faibles qu'elles ne risquent pas de gêner les résultats biochimiques. Cependant, les troubles secondaires observés chez les animaux surrénalectomisés non traités (ulcérations gastriques et paralysie de l'arrière-train), subsistent chez nos opérés traités par 10 gammas par jour d'aldostérone, malgré le maintien du poids en plateau. Par ailleurs, les résultats des dosages de 17 CS confirment pleinement l'idée que ces métabolites ne sont pas augmentés par l'aldostérone injectée. Il en est de même pour les GBS, qui sont toujours fortement diminués après surrénalectomie.

Au contraire, les expériences avec la cortisone (2 mg par jour), qui, par ailleurs fait disparaître les troubles musculaires et les ulcérations, nous ont montré que cette hormone est fortement métabolisée en 17 CS urinaires, chez le Cobaye. L'analyse chromatographique permet de déceler la présence de 11 OH-étiocholanolone et de 11 CO-étiocholanolone comme métabolites de la cortisone; ces métabolites représentent le 60 à 80% de la totalité des 17 CS éliminés par le Cobaye normal, mâle ou femelle. Ainsi, certains des 17 CS existant normalement dans l'urine de Cobaye peuvent provenir du métabolisme de la cortisone. A notre connaissance, seuls Clayton et coll. (1953) avaient dosé les 17 CS urinaires chez le Cobaye surrénalectomisé (traitement par DOCA et régime carencé en vitamine C). Ces auteurs avaient noté que l'augmentation des 17 CS consécutive à un stress ne peut plus se faire après surrénalectomie totale, mais seulement en présence d'un reliquat. Ces résultats sont intéressants à comparer avec les nôtres,

en ce qu'ils mettent l'accent sur l'importance de la surrénale comme source des 17 CS chez le Cobaye.

Il nous semble, d'après les résultats préliminaires de cette étude, que la meilleure méthode pour maintenir en vie les Cobayes surrénalectomisés pendant 3 semaines au moins, en vue du traitement gonadotrope virilisant, serait d'administrer aux animaux, simultanément, les 2 hormones, aldostérone et cortisone, et celles-ci à des doses beaucoup plus faibles (20-40 γ par jour).

Dans 3 cas où nous avons pu maintenir en vie nos Cobayes surrénalectomisés suffisamment pour leur appliquer le traitement gonadotrope complet, nous avons obtenu une virilisation forte et précoce, en l'absence totale de tissu surrénalien, ce qui confirme les résultats de Taillard et Veyrat et de K. Ponse sur le Rat, tout en ayant la possibilité d'analyser, par la méthode chromatographique, les métabolites urinaires. Ces résultats sont particulièrement intéressants quand on songe à l'énorme développement des surrénales chez le Cobaye et au rôle considérable que ces glandes paraissent assurer chez cet animal.

AUTEURS CITÉS

Bruzzone, S., H. Borel et J. Schwarz. 1946. *The effect of steroids related to the cortical hormones and of stilbestrol on the adrenalectomized Guinea-Pig.* Endocr. 39: 194-202.

— et H. Lopez. 1948. *Comparative cortical action of different pregnenolones in the adrenalectomized Guinea-Pig.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 68: 578-579.

Charollais, E. J. 1955. *Contribution à l'étude de la réaction de Zimmermann en vue du microdosage des 17-cétostéroïdes neutres dans l'urine.* Bull. Soc. Chim. Biol. 37: 299-305.

— K. Ponse et M. F. Jayle. 1957. *Méthode de dosage des 17-cétostéroïdes dans l'urine de Cobaye.* Application au cycle oestral. Ann. Endocr. 18: 109-119.

Clayton, B. E. et F. T. G. Prunty. 1953. *The relation of adrenocortical function to scurvy in guinea-pigs. The effect of exogenous ACTH and adrenalectomy.* J. Endocr. 9: 370-378.

Clark, W. G. 1941. *Maintenance of adrenalectomized guinea-pigs.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 46: 253-257.

Good, Th. A., R. S. Ely, L. R. Heiselt, A. K. Done et V. C. Kelley. 1956. *Studies of 17-hydroxycorticosteroids: Adrenalectomy and hypophysectomy in guinea-pigs and their effects on plasma 17-hydroxycorticosteroid concentrations.* Endocr. 58: 651-659.

Hodler, D. 1937. *Surrénales et masculinisation.* Arch. Anat. Hist. Embryol. 24: 1-80.

Kahlson, G., S.-E. Lindell et H. Westling. 1953. *The influence of adrenocortical steroids on the histaminase concentration in some organs of the guinea-pig.* Acta Physiol. Scand. 30: 192-201.

Libert, O., R. Dovaz et M. M. Perret. 1957. *Les métabolites de la progestérone (GBS) dans le cycle normal et après hypophysectomie chez le Cobaye.* Rev. suisse Zool. 64: 281-287.

Meites, J., J. J. Trentin et C. W. Turner. 1942. *Effect of adrenalectomy on the lactogenic hormone and initiation of lactation.* Endocr. 31: 607-612.

Morrison, A. B. 1954. *Bilateral adrenalectomy in the guinea-pig.* J. Endocr. 11: 97-101.

Nelson, W. O. et R. Gaunt. 1937. *The adrenals and pituitary in initiation of lactation.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36: 136-138.

Ponse, K. 1955. *La fonction androgène de l'ovaire chez l'animal.* III[e] Réunion des Endocrinologistes de langue française. 89-138.

— O. Libert et R. Dovaz. 1955. *Exploration du corps jaune et du placenta du Cobaye par la détermination d'une fraction des glycuroconjugués urinaires.* Ann. Endocr. 16: 122-130.

Robinson, A. R. 1941. *Technic of adrenalectomy in the Guinea-pig.* Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci. 19: 261- .

Rosenbusch-Weihs, D. et K. Ponse. 1957. *Actions rapides et lointainse de l'hypophysectomie chez le Cobaye.* Rev. suisse Zool. 64: 271-280.

Savard, K. 1953. *Paper partition chromatography of C 19 and C 21 ketosteroids.* J. Biol. Chem. 202: 457-477.

Schachter, R. J. et M. O. Bebee. 1939. *Assay of adrenal cortical extract.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 40: 541-544.

Taillard, W. et R. Veyrat. 1947. *Surrénale et masculinisation par l'urine de femme enceinte (U.F.E.)* Rev. suisse Zool. 54: 553-572.